



SZENT ISTVÁN EGYETEM
ÁLLATORVOSTUDOMÁNYI KAR
KÉMIAI TANSZÉK



Alkaloidszármazékok és N-heterociklusok szintézise

Tézisek

Készítette: Pilipecz Mihály Viktor okleveles vegyész

Témavezetők: Dr. Nemes Péter egyetemi tanár

Dr. Scheiber Pál egyetemi tanár

Eötvös Loránd Tudományegyetem, Kémia Doktori Iskola,
Szintetikus kémia, anyagtudomány, és biomolekuláris kémia doktori program

Készült:

Szent István Egyetem, Állatorvostudományi Kar, Kémiai Tanszékén

2009

1. 1. Bevezetés, célkitűzés

A természetben számos pirrolizidin-, indolizidin- és kinolizidinvázis alkaloid fordul elő. Többségük figyelemreméltó biológiai aktivitással rendelkezik – gyakori közöttük a rendkívül toxikus vegyület, de egyúttal több forgalomban levő fájdalomcsillapító, gyulladáscsökkentő, sőt leukémia ellenes szernek is a hatóanyagát képezik.

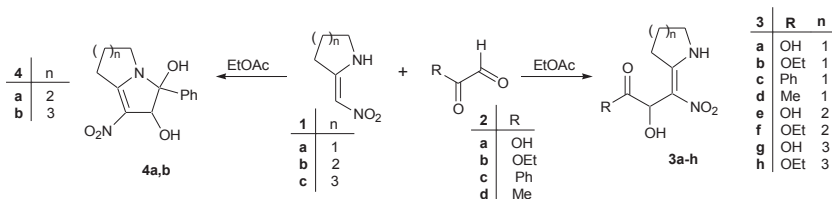
Általában csak igen kis mennyiségben fordulnak elő a természetben, és ez esetenként szerkezetük, illetve biológiai aktivitásuk behatóbb tanulmányozását is hátráltatja. A 167B toxint például először egy panamai béka bőrváladékából mutatták ki 1987-ben, de csekély mennyisége miatt gyakorlatilag csak GC-MS analízist tudtak végezni róla. Az antikolinerg hatású epiquinamidot 2003-ban izolálták - 183 békából mindössze 240 µg (!) alkaloidot sikerült kinyerni. Rendkívül erős fiziológiai hatásuk mellett jelentőségüket fokozza az a felismerés is, hogy potenciális modellvegyületek lehetnek a neuromuszkuláris ingerületátvitel tanulmányozásában. Érthető, hogy szerte a világon számos kutatócsoport foglalkozik racionális szintézisük kidolgozásával, amely természetvédelmi és farmakológiai szempontból egyaránt indokolt.

A doktori munkám tematikailag a fentiekben bemutatott tudományterülethez kapcsolódik, amelyet a Szent István Egyetem Állatorvos-tudományi Karának Kémiai Tanszékén végeztem. Megtervezése során célul tűztük ki olyan új, versenyképes szintézisstratégiák kidolgozását, amelyek felhasználják a push-pull típusú alkének, elsősorban nitroenaminok fokozott reakciókészségében rejlő preparatív lehetőségeket, és racionális, rövid reakciósorokon át elvezetnek az alkaloid-molekulák alapvázához.

Munkámat három fő részterületre összpontosult, amelyekben a nitroenaminok karbonil-vegyületekkel, illetve telítetlen savkloridokkal végbemenő, döntően új gyűrűs vegyületeket eredményező reakcióit, valamint a kapott új vegyületek redukciós átalakításait vizsgáltam.

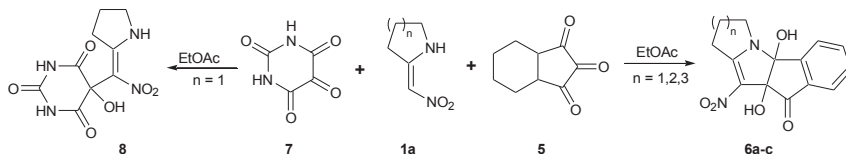
1. Nitroenaminok reakciói különböző karbonil-vegyületekkel

A 2-nitrometilén-pirrolidin (**1a**) készségesen reagál olyan **2a-d** aldehidekkel, amelyek az α szénatomon még egy oxocsoportot tartalmaznak. A katalizátor nélkül lejátszódó nukleofil addíció már szobahőmérsékleten is kitűnő termeléssel adja a jól kristályosodó, könnyen kezelhető **3a-d** termékeket. Az **1b,c** nitroenaminok **2a,b** karbonil-vegyületekkel az analóg **3e-h** vegyületeket adták. Fenil-glioxállal (**2c**) viszont a ciklusos **4a,b** termékek keletkeztek (1. ábra).



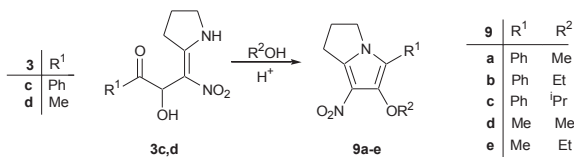
1. ábra

Ninhidrint (**5**) választva reakciópartnernek hasonló gyűrűzáródás ment végbe, amely a **6a-c** heterocilusokat eredményezte. Az alloxán (**7**) viszont csak 2-nitrometilén-pirrolidinnal (**1a**) adott izolálható terméket (2. ábra). Ebben az esetben ciklizáció nem történt, a reakció terméke a **8** addukt lett.



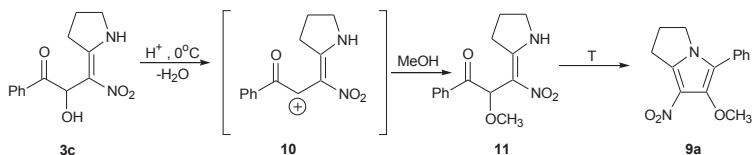
2. ábra

A ciklizációt a **3c,d** primer adduktok esetében is ki tudtuk váltani, ha alkoholos oldatokat sav jelenlétében forraltuk (3. ábra). Ilyen körülmények között a nagyon gyorsan lejátszódó reakció a **9a-e** biciklusos termékeket adta. A reakció érdekessége, hogy a reakcióközegként használt alkohol nukleofil támadóként lépett fel, és így a termékben a nitro-csoport melletti szénatomhoz egy - az alkalmazott alkoholnak megfelelő - alkoxi-csoport kapcsolódik.



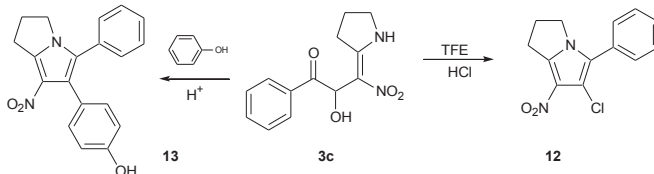
3. ábra

A reakciókörülmények alkalmas megváltoztatásával sikerült izolálnunk a **11** intermediert, amely sósavval forralva a **9a** pirrolizin-származékot adta (4. ábra). Ez a kísérleti eredmény alátámasztotta azt a feltevésünket, hogy a reakció során **10** karbokation keletkezik, amely még a gyűrűzárás előtt reagál nukleofilekkel.



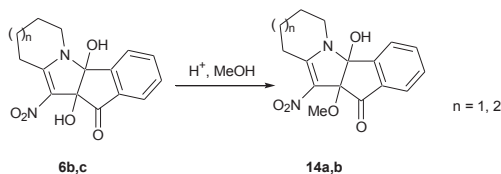
4. ábra

A sósavból származó klordion, illetve fenol is működhet nukleofil támadóként, amelynek eredményeként a **12**, illetve a **13** vegyületeket állítottuk elő (5. ábra).



5. ábra

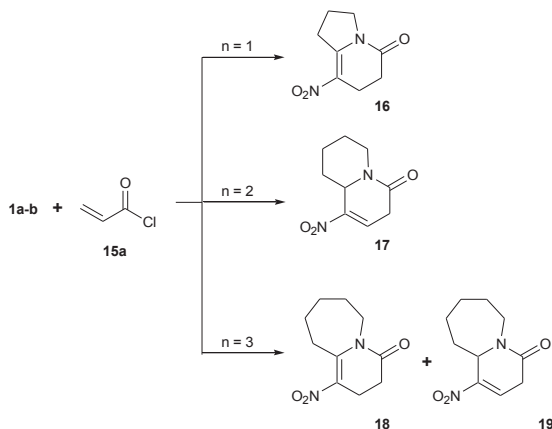
6b,c ninhidrinnel képzett adduktokat metanolban, sósav jelenlétében forralva a metilezés szintén lejátszódott és a **14a,b** vegyületek keletkeztek (6. ábra).



6. ábra

2. Nitroenaminok [3+3] ciklizációs reakciói α,β -telítetlen savkloridokkal

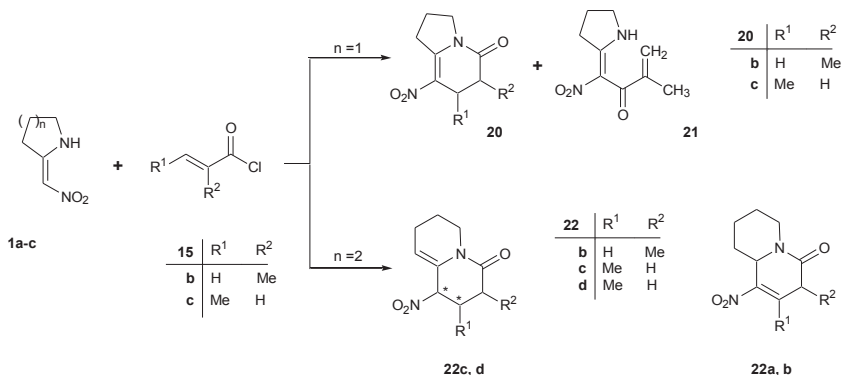
Változatos indolizidin, kinolizidin és aza-azulén vázas vegyületeket állítottunk elő α,β -telítetlen savkloridok és nitroenaminok között lejátszódó ciklizációkkal. Az **1a-c** nitroenaminok akrilsavkloriddal (**15a**) katalizátor nélkül, szobahőmérsékleten is készségesen reagáltak, a **16-19**, termékeket szolgáltatva (7. ábra). Ez főként az akrilsavklorid nagyfokú reaktivitásával magyarázható, ugyanis bármely más, hosszabb szénláncú savklorid esetében azonos körülmények között nem kaptunk számottevő mennyiségű terméket. Elfogadható mértékű konverzió elérése érdekében szükséges volt tehát egy megfelelő bázis alkalmazása.



7. ábra

Modellreakciónak a 2-nitrometilén-pirrolidon (**1a**) és a krotónsavklorid (**15a**) reakcióját választottuk, a konverziót és a szelektivitást pedig vékonyrétegekromatográfias vizsgálattal követtük nyomon. Sokféle vegyület tesztelése után a legjobb katalizátornak a $\text{La}(\text{OH})_3$, illetve különböző M_nCO_3 karbonátok ($\text{M} = \text{Ca}, \text{Ba}, \text{Li}, \text{Mg}$) bizonyultak, de hatásos volt a LiF , LiOAc , és a $\text{Mg}(\text{OAc})_2$ is. Ártalmatlansága miatt célszerű volt a kalcium-karbonát alkalmazása.

Metakrilsavklorid (**15b**) és krotónsavklorid (**15c**), illetve az **1a-c** nitroenaminok közötti lejátszódó reakciókkal sikeresen állítottuk elő a különböző gyűrűtagszámú **20-22** N-heterociklusokat (8. ábra). A **21** nyílt láncú vegyületet melléktermékként izoláltuk.

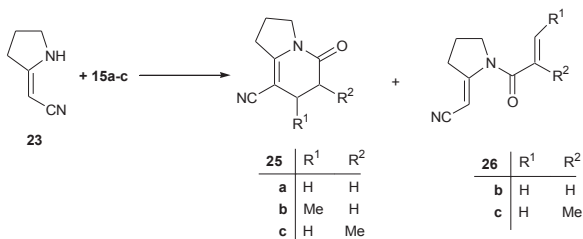


8. ábra

A reakciók során érdekes kettős kötés átrendeződést tapasztaltunk, amelyet a Mucsi és munkatársai által 2007-ben bevezett amidítás értékekkel értelmeztünk.

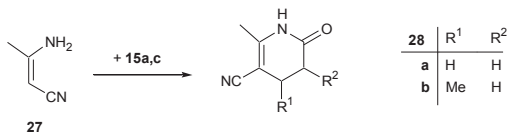
3. Enaminonitrilek [3+3] ciklizációs reakciói α,β -telítetlen savkloridokkal

A nitroenaminok mellett különböző enaminonitrilekkel is megvizsgáltuk a telítetlen karbonsavkloridok reakcióját. A **23** enaminonitril **15a-c** savkloridokkal a **25a-c** várt gyűrűs vegyületeket eredményezte, de **26a,b** nyílt láncú formákat is izoláltuk (9. ábra).



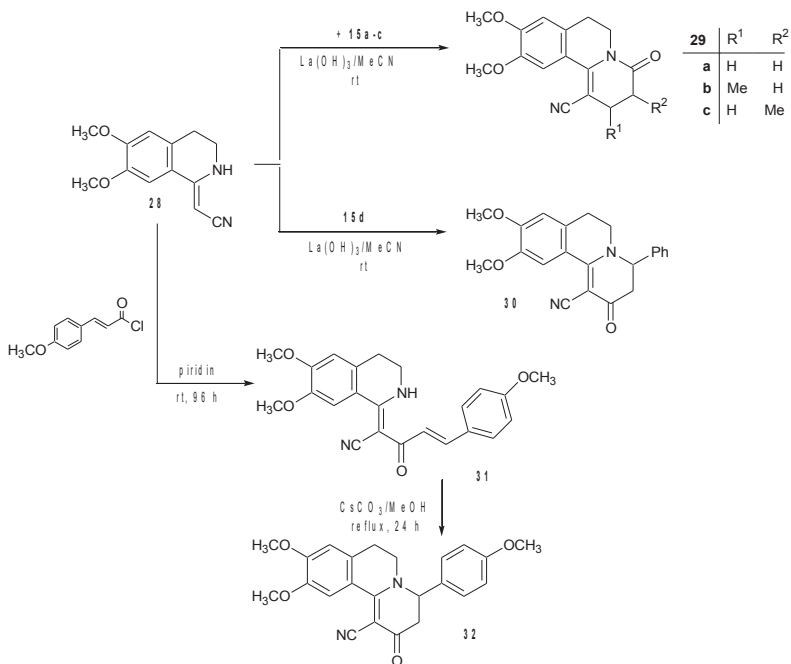
9. ábra

A **27** nyílt láncú enaminonitril akrilsavkloriddal (**15a**) és krotonsavkloriddal (**15c**) reagáltatva a **28a,b** 2-piperidon-származékokat állítottuk elő (10. ábra).



10. ábra

A **28** izokinolinvázis enamionitril BaCO_3 vagy $\text{La}(\text{OH})_3$ jelenlétében készségesen reagált a nem aromás **15a-c** α,β -telítetlen savkloridokkal a **29a-c** 3,4-dihidro-2-piridonokat eredményezve. Ezzel szemben fahéjsavkloriddal (**15d**) C-acilezés játszódtott le, miközben a **30** benzokinolizin-származék keletkezett (11. ábra). *p*-Metoxi-fahéjsavkloriddal reagáltatva az analóg **32** terméket kaptuk, amelyet két lépésben, a **31** ketonon keresztül sikerült ciklizációs reakcióba vinni.

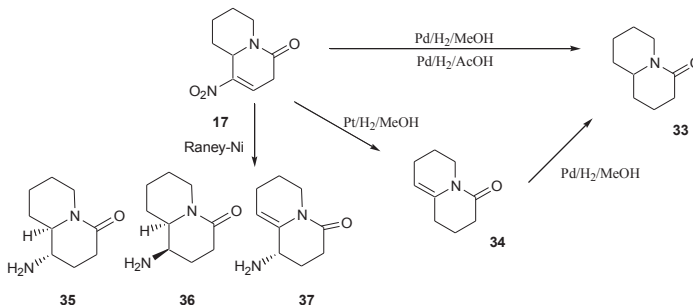


11. ábra

3.5. Redukciós átalakítások

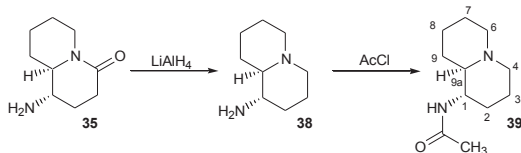
Az előállított telítetlen nitrolaktámok ideális kiindulási anyagai különböző redukciós átalakításoknak, hiszen három redukálható molekularészletet – kettős kötést, laktám-, illetve nitrocsoportot - tartalmaznak. E reakciók számos, változatos szerkezetű vegyületet eredményeznek.

Különböző redukciós módszereket alkalmaztunk. Katalitikus hidrogénezéssel, más és más katalizátorokat használva a **17** nitrolaktámból a **33-37** vegyületeket sikerült előállítanunk (12. ábra).



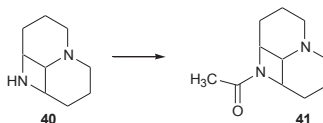
12. ábra

A **35** amino-laktámból lítium-alumínium-hidrides redukcióval előállítottuk a **38** amin, amelynek irodalomból ismert acilezésével előállítható a **39** C(1)-*epiepiquinamid* (13. ábra).



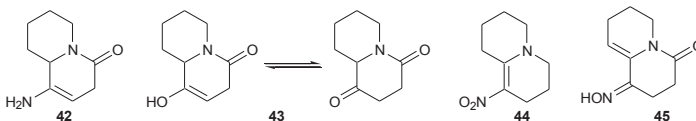
13. ábra

A Red-Al felhasználásával végzett redukció eredménye a **40** azetidin-származék lett, amely ismereteink szerint eddig még le nem írt új gyűrűrendszert tartalmaz. Ezt a vegyületet acilezve előállítottuk a **41** származékát is.



14. ábra

Egyéb redukciós módszerek (ón/sósav, NaBH_4 /Raney-nikkel, $\text{NaBH}_4/\text{NiCl}_2$) alkalmazásával a 15. ábrán látható **42-45** vegyületeket állítottuk elő.



15. ábra

3.6. Új eredmények

- Új és hatékony eljárást dolgoztunk ki változatos pirrolizidin-, indolizidin-, illetve aza-azulén vázas vegyületek szintézisére. Mind a nitroenaminok és di-, illetve trikarbonil-vegyületek, mind a push-pull alkének és az α,β -telítetlen karbonsavkloridok között lejátszódó reakciókat sikerrel optimalizáltuk és alkalmaztuk őket különböző N-heterociklusok szintéziséhez.
- Az így nyert vegyületeink redukciója további új, bioaktív molekulák egyszerű úton történő előállítását tette lehetővé.
- Előállítottuk az 1-amino-oktahidro-kinolizin-4-ont, amelynek irodalomban leírt acetilezésével a természetben csak igen kis mennyiségben előforduló, de erőteljes biológiai hatással rendelkező epiquinamid C(1)-epimerjét lehet előállítani.
- Előállítottunk egy, eddigi ismereteink szerint új gyűrűrendszert tartalmazó azetidín-származékot, amelynek acetilezett származékát is izoláltuk és azonosítottuk.